

Cannabidiol: de nieuwe haarlemmerolie of een hype?

Raymond Niesink en Margriet van Laar*

Middelen

Inleiding

Er gaat geen week voorbij of ergens in de krant, op radio, televisie of internet is er wel iets te melden over cannabis. In Nederland de laatste tijd veel over (coffeeshop)beleid, en tussen al het politiek gekrakeel door af en toe nog wel eens iets inhoudelijks. Opvallend is de aandacht voor cannabidiol (CBD). De belangrijkste psychoactieve stof in cannabis is tetrahydrocannabinol (THC). Cannabidiol is een stof die wel in hasj voorkomt, maar niet in wiet. Aan CBD worden, met name de laatste jaren, allerlei positieve eigenschappen toegedicht. Is die aandacht terecht? Is CBD inderdaad de nieuwe haarlemmerolie, het wondermiddel dat sommige onderzoekers denken dat het is? Is cannabis waarin meer CBD zit minder schadelijk dan cannabis die geen CBD bevat? Hebben mensen die hasj roken waarin veel CBD voorkomt minder kans op psychosen of minder kans verslaafd te raken dan mensen die wiet roken? In deze bijdrage zetten we een aantal zaken op een rijtje.

Geschiedenis

In 1972 opende de Mellow Yellow aan de Weesperzijde te Amsterdam haar deuren. Het was een winkel, ondergebracht in een gekraakte bakkerij. Een kleine kring van vrienden en kennissen kwam er langs om

* Dr. R.J.M. Niesink is farmacoloog/toxicoloog en universitair hoofddocent bij de Faculteit Natuurwetenschappen van de Open Universiteit Nederland. Hij is senior wetenschappelijk medewerker bij het Programma Drug Monitoring van het Trimbos-instituut te Utrecht en landelijk coördinator van het Drugs Informatie en Monitoring Systeem. E-mail: rniesink@trimbos.nl.

Dr. M.W. van Laar is programmahoofd bij het Programma Drug Monitoring van het Trimbos-instituut.

Dit artikel is (deels) gebaseerd op een literatuurstudie die werd uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Niesink & Van Laar, 2012).

cannabis te kopen. Die bleven graag hangen om hun gekochte waar te roken: de eerste coffeeshop was een feit. De cannabis die in de beginjaren in Nederland werd verkocht, bestond voornamelijk uit geïmporteerde marihuana¹ en hasj. Deze was, afgaand op de namen uit die tijd, voornamelijk afkomstig uit Marokko, Afghanistan en Thailand. Maar waarschijnlijk ook toen al voor het merendeel uit Marokko. Sinds de jaren tachtig wordt steeds meer wiet in Nederland zelf gekweekt. Aanvankelijk was deze nederwiet van zeer slechte kwaliteit. Gaandeweg slaagden kwekers erin om varianten te kweken die de concurrentie met buitenlandse wiet aankonden. In de jaren zeventig werden alle planten nog buiten gekweekt. Een belangrijke eigenschap van nederwiet is dat ze geschikt is om binnenshuis of in kassen gekweekt te worden. Daardoor is het minder opvallend voor opsporingsdiensten. Een probleem voor de kwekers was dat buitenplanten altijd in dezelfde tijd van het jaar, nazomer en vroege herfst, geschikt waren om te oogsten.

Begin jaren tachtig begonnen Nederlandse kwekers op basis van Amerikaanse vrouwelijke marihuanaplanten nieuwe hybride soorten te kweken. In het begin bevatten de in Nederland gekweekte planten bijna geen THC. Deze planten verspreidden een zeer penetrante geur en werden daarom aangeduid als skunk. Men probeerde planten te kweken die meer potent waren (d.w.z. met een hoger THC-gehalte), een hogere opbrengst leverden (meer wiet per m²) en daarnaast sneller tot volle wasdom kwamen. De nadruk lag in het begin vooral op het kweken en veredelen van binnenplanten met een hoog THC-gehalte. Pas later kwam de nadruk bij het veredelen te liggen op andere eigenschappen, zoals aroma, smaak en geur. Gebruikers vinden deze eigenschappen minstens even belangrijk als de sterkte.

Sinds halverwege de jaren negentig wordt er via de coffeeshop veel meer nederwiet verkocht dan hasj (Dronkers in Rosenthal, 2001). De van oorsprong complexe cannabinoidsamenstelling zoals die in natuurlijke planten voorkomt, is door de intensieve veredeling echter zo goed als verdwenen. Overgebleven is een plant met een hoog THC-gehalte, waarin nauwelijks andere cannabinoïden voorkomen. Lange tijd dacht men dat CBD invloed heeft op de high van de cannabis, maar in nederwiet komt het nauwelijks voor. Daaruit kan geconcludeerd worden dat CBD geen rol speelt bij de high die deze nederwietvarianten genereren. Cannabidiol (CBD) komt vooral voor in cannabis die voor de vezelproductie wordt gebruikt; in industriële hennep komt

1 Oorspronkelijk werd wiet aangeduid als marihuana.

cannabidiol in hogere concentraties voor dan THC. In de drugsvarianten komt het in Nederland alleen voor in geïmporteerde hasj. Nederwiet en geïmporteerde wiet bevatten nauwelijks CBD.

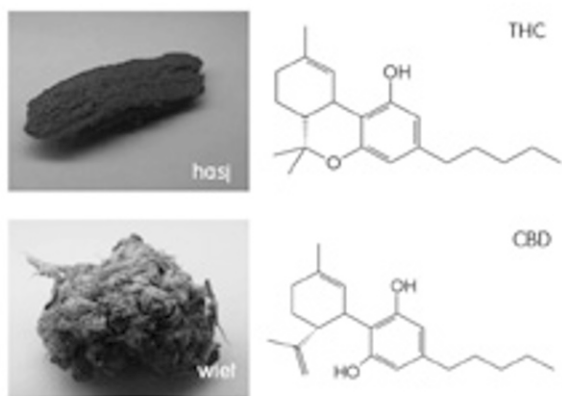
Er zijn geen betrouwbare gegevens over hoeveel cannabisgebruikers er wiet en hoeveel er overwegend hasj gebruiken. Uit een websurvey van Schubart e.a. (2011) en gegevens van de jaarlijkse THC-monitor van het Trimbos-instituut (Rigter & Niesink, 2011) kun je afleiden dat nederwiet en buitenlandse hasj veruit de meest geconsumeerde varianten zijn. Uit deze en andere onderzoeken kan ook voorzichtig geconcludeerd worden dat er drie tot vier keer zoveel gebruikers zijn die (overwegend) wiet dan hasj gebruiken (Niesink & Van Laar, 2012).

Chemie

De eerste cannabisachtige stof die in de cannabisplant is aangetroffen, werd in 1940 geïsoleerd uit extracten van de plant. Dit was overigens niet Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) maar cannabidiol. In de jaren zestig waren de Israëliërs Mechoulam, Shvo en Gaoni als eersten in staat om de chemische structuur van de eerste cannabinoïden op te helderen: cannabinol en cannabidiol in 1963 (Mechoulam & Shvo, 1963), terwijl THC, de belangrijkste psychoactieve stof in cannabis, voor het eerst werd gezuiverd in 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964).

Tot begin jaren zeventig worden in de literatuur geen farmacologische effecten van CBD gemeld. Wel was al snel duidelijk dat CBD geen 'cannabisachtige' effecten veroorzaakt; het is een niet-psychoactieve stof. Door de ontdekking van specifieke receptoren voor cannabinoïden in het zenuwstelsel en de daaropvolgende isolatie van lichaamseigen cannabisachtige stoffen (endocannabinoïden), nam de interesse voor onderzoek naar cannabis toe. Het aantal wetenschappelijke publicaties over cannabis steeg zienderogen. Pas sinds de millenniumwisseling groeide ook de belangstelling voor CBD (Zuardi, 2008).

Omdat alleen THC de effecten van cannabis in diermodellen en de mens kon nabootsen, ging men er aanvankelijk van uit dat alleen deze stof farmacologische eigenschappen bezit (Mechoulam & Carlini, 1978). Het idee dat CBD niet farmacologisch actief is, veranderde met de waarneming dat de activiteit van cannabis in diermodellen sterk kon verschillen. Dat was niet alleen te verklaren door de verschillende hoeveelheden THC in de cannabis. Het idee ontstond daarom dat andere cannabinoïden (zoals CBD) de effecten van THC wel eens zouden kunnen beïnvloeden.



Figuur 1 Hasj, wiet en de chemische structuur van de cannabinoiden THC en CBD.

Farmacologie

In cannabis worden meer dan tachtig cannabinoiden (cannabisachtige stoffen) aangetroffen. Hoewel andere stoffen uit de cannabisplant in meer of mindere mate bijdragen aan de effecten, is THC verantwoordelijk voor de farmacologische werking, met inbegrip van de psychoactieve effecten, van cannabis. Met behulp van radioactief gelabeld THC ontdekte men dat THC zich bindt aan specifieke eiwitten in de hersenen, de cannabisreceptoren (Howlett e.a., 1988). Er zijn twee verschillende cannabisreceptoren: de CB_1 -receptor en de CB_2 -receptor. De eerste komt voornamelijk voor in het centraal zenuwstelsel (CZS) en de tweede vooral in het immuunsysteem. In de jaren negentig werden van nature in het lichaam voorkomende stoffen ontdekt die zich hechten aan deze receptoren, de endocannabinoiden.

Het systeem van cannabisreceptoren, de endocannabinoiden en de enzymen die betrokken zijn bij de aanmaak en afbraak ervan, vormen samen het endocannabinoidensysteem. Dit systeem is betrokken bij tal van belangrijke fysiologische functies in het lichaam. Door het activeren van deze receptoren worden verschillende neurotransmitters beïnvloed, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat, serotonine, noradrenaline en lichaamseigen opioïden (Grotenhermen, 2004). Onder normale omstandigheden worden de cannabinoidreceptoren geactiveerd door de lichaamseigen cannabinoiden. Deze voorkomen daarmee dat er te veel neurotransmitters vrijkomen. De endocannabinoiden zijn vetoplosbaar en dat voorkomt dat ze zich over grote afstanden in de hersenen verplaatsen.

Daarom zijn ze bij uitstek geschikt om fysiologische processen lokaal en op kleine schaal uit te voeren. Snelle opname- en afbraakmechanismen zorgen ervoor dat ze hun werking slechts gedurende korte tijd in een beperkt gebied uitvoeren.

De effecten van cannabis ontstaan voornamelijk door binding van THC aan de cannabinoïdreceptoren. THC imiteert het effect van de endogene cannabinoïden, alleen wordt het op de plaats van werking lang niet zo snel afgebroken en werkt het in tegenstelling tot de lichaamseigen cannabinoïden niet alleen op specifieke plekken in de hersenen, maar grijpt het tegelijkertijd overal op alle CB-receptoren aan.

Het is niet exact bekend via welke mechanismen CBD haar werking uitoefent, maar wel is duidelijk dat de farmacologische eigenschappen van CBD (zie verder) op zeer verschillende manieren tot stand komen. In een uitgebreid literatuuroverzicht over werkingsmechanismen van cannabinoïden werd het onlangs nog de meest promiscue plantaardige cannabisachtige stof genoemd (De Petrocellis & Di Marzo, 2010). Hoewel het nauwelijks bindt aan de cannabisreceptoren is CBD in staat om in lage concentraties de werking van THC tegen te werken. Door de afbraak van het endogene cannabinoïde anandamide te remmen, versterkt en verlengt CBD het effect van deze stof (Ligresti e.a., 2006). Door de (langere) aanwezigheid van anandamide wordt voorkomen dat THC op de receptor aangrijpt. Verder heeft CBD effecten op verschillende recent ontdekte overige cannabinoïdreceptoren, en blijkt het een agonist voor de 5-HT_{1A} serotoninerceptor te zijn (Bisogno e.a., 2001; Russo e.a., 2005). Enkele geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van angststoornissen en depressie grijpen in op deze receptor, en mogelijk verklaart dit een deel van de antipsychotische en anxiolytische effecten van CBD (Campos & Guimarães, 2008). Door een effect op de intracellulaire calciumconcentratie beschermt CBD mogelijk zenuwcellen tegen toxische effecten van THC (Demirakca e.a., 2011).

CBD heeft zelf nauwelijks invloed op normale fysiologische processen. Pas wanneer een stimulus (zoals pijn of een schrikreactie) of een andere cannabinoïde (zoals THC) de normale 'tonus' van het endocannabinoïdsysteem verstoort, komt de werking van CBD tot uiting. De hoeveelheid die wordt toegediend, de verhouding CBD/THC en de timing van toediening zijn belangrijk voor het uiteindelijke effect van CBD.

Er is relatief veel gepubliceerd over de effecten van CBD, ook in relatie tot THC. De meeste studies zijn echter niet relevant om uitspraken te kunnen doen over de effecten van CBD bij 'recreatieve' cannabisge-

bruikers. In veel van de onderzoeken zijn doseringen CBD gebruikt ten opzichte van de gebruikte hoeveelheid THC die niet relevant lijken voor de situatie bij cannabisgebruikers. Het meeste klinische onderzoek richt zich ook niet op psychische effecten, maar op pijnstilling, eetlustbevordering, ontstekingsremming, enzovoort, terwijl psychische effecten juist belangrijk zijn voor de praktijk van de recreatieve cannabisgebruiker.

De wijze van toediening in veel experimentele situaties van zowel THC als van CBD is vaak niet vergelijkbaar met recreatief cannabisgebruik. In de meeste experimentele onderzoeken naar de effecten van CBD zijn zeer hoge doseringen gebruikt. Daarmee stijgt de CBD-concentratie in het bloed tot waarden die door het roken van een joint nooit bereikt zullen worden. Experimenteel onderzoek wordt meestal uitgevoerd in situaties waarbij de effecten worden bestudeerd van een eenmalige toediening in een laboratoriumsituatie en vaak is de toedieningswijze via de mond en niet via rook of damp. De cannabisgebruiker rookt zijn cannabis bij voorkeur. Dit zorgt voor een veel snellere blootstelling en een veel eerder bereiken van het gewenste effect, dan wanneer de stoffen oraal of via een mondspray worden toegediend. De methode die het best vergelijkbaar is met roken is blootstelling via een vaporizer (Fischedick e.a., 2010; Zuurman e.a., 2008), maar er is weinig onderzoek uitgevoerd waarbij cannabis, THC of CBD op die manier werden toegediend. Het is daarom onbekend in hoeverre dergelijke eenmalige toedieningen geëxtrapoleerd kunnen worden naar gebruikspatronen van recreatieve cannabisgebruikers. Ook over de kinetiek van THC en CBD, wanneer deze gelijktijdig via roken worden ingenomen, is weinig bekend.

Toxicologie

CBD heeft nauwelijks invloed op de normale fysiologische processen, ongeacht de wijze waarop het wordt toegediend. Onderzoek naar de farmacologische en toxicologische eigenschappen van CBD is uitgevoerd in verschillende typen proefdieren. Over het algemeen lijkt het metabolisme van CBD bij de verschillende onderzochte diersoorten erg op dat bij de mens, maar hier en daar worden wel kleine verschillen gevonden (Harvey e.a., 1991). Het is mogelijk dat de verschillen in metabolisme en kinetiek tussen de verschillende diersoorten medeverantwoordelijk zijn voor gevonden verschillen in farmacologische en toxicologische effecten tussen dier en mens.

Er is maar weinig onderzoek gedaan dat zich specifiek richt op de veiligheid en bijwerkingen van CBD in de mens. Wel zijn er, om de effecten van CBD voor therapeutische toepassingen te onderzoeken, diver-

se klinische trials uitgevoerd met CBD. In deze humane studies zijn weinig bijwerkingen gevonden na toediening van CBD. Er is daarbij een breed scala van effecten onderzocht over een brede dosisrange, waaronder acute en chronische toediening. Behalve dat weinig ongewenste effecten worden gemeld, treedt ook geen tolerantie op voor CBD. Op basis van een uitgebreide literatuurstudie van Bergamaschi e.a. kan geconcludeerd worden dat CBD, voor zover dat is onderzocht, een weinig toxische stof is (Bergamaschi e.a., 2011).

We dienen ons wel te realiseren dat de afwezigheid van schadelijke effecten van CBD in de mens werden beschreven in onderzoek dat niet op de eerste plaats tot doel had de bijwerkingen of de toxiciteit van CBD te onderzoeken. Het ging er in deze onderzoeken met name om mogelijk therapeutische effecten van CBD te bestuderen. Omdat daar niet specifiek onderzoek naar werd gedaan, is het momenteel onmogelijk een uitspraak te doen over eventuele verschillen in toxiciteit tussen hasj en wiet.

Psychische effecten

Onderzoek naar effecten van cannabis op het psychisch functioneren betreft voornamelijk onderzoek naar psychotische symptomen, angst en depressie, cognitieve functies en de neiging tot misbruik en afhankelijkheid. Diverse onderzoeken laten zien dat cannabis in hoge doseringen acute en kortdurende psychotische reacties kan uitlokken, zowel in 'gezonde' gebruikers als mensen met een bepaalde predispositie voor psychosen (D'Souza, 2007; D'Souza e.a., 2009; Barkus & Murray, 2010). Deze effecten zijn dosisgerelateerde (hoe meer THC, des te groter het effect), sterker en langduriger in naïeve/incidentele dan in frequente cannabisgebruikers en van voorbijgaande aard. Mensen met een bepaalde aanleg zijn gevoeliger voor deze effecten.

Al in 1982 waren er aanwijzingen dat de psychose- en angstopwekkende effecten van THC onderdrukt kunnen worden door CBD (Zuardi, 2008; Zuardi e.a., 1982). Ook in enkele andere onderzoeken werd ondersteuning gevonden voor de antipsychotische effecten van CBD. Uit fMRI-metingen is gebleken dat de effecten van THC zijn gecorreleerd aan een afname van de hersenactiviteit in het striatum. Het striatum speelt een belangrijke rol bij het plannen van activiteiten, moduleren van motoriek (beweging) en het uitvoeren van cognitieve taken. Onder invloed van CBD wordt een toename van de activiteit in dit gebied gevonden (Bhattacharyya e.a., 2010). Ook in andere hersengebieden blijkt de werking van CBD tegengesteld aan die van THC. In drie Engelse onderzoeken en een Nederlands onderzoek zijn verbanden gevonden tussen de consumptie van bepaalde typen cannabis en het op-

treden van psychotische symptomen (Morgan & Curran, 2008; Morgan e.a., 2010; Morgan e.a., 2012; Schubart e.a., 2010). De uitkomsten van deze 'naturalistische' studies suggereren dat cannabidiol een dempend effect heeft op de door THC geïnduceerde psychotische symptomen, maar de effecten zijn niet sterk en consistent. Het is ook niet duidelijk vanaf welke CBD/THC-verhouding en bij welke minimale CBD-concentratie eventuele beschermende effecten van CBD zich uiten.

Uit longitudinale onderzoeken waarin gekeken is naar de chronische effecten met betrekking tot de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychosen, blijkt dat cannabisgebruik het risico op latere psychotische symptomen en stoornissen met een factor 2 tot 3 vergroot. De grootte van het risico hangt samen met de mate van blootstelling, de startleeftijd van cannabisgebruik en de 'kwetsbaarheid' van de gebruiker. Wat dit betreft wordt in geen enkel longitudinaal onderzoek onderscheid gemaakt naar het soort cannabis of wordt een indicatie gegeven van de samenstelling in termen van THC- en CBD-gehalte. In één case-control study is een verband aangetoond tussen het optreden van een eerste psychotische episode en het gebruik van skunk of sinsemilla (DiForti e.a., 2009). Patiënten gebruikten vaker skunk of sinsemilla in plaats van hasj dan controles. Skunk en sinsemilla zijn wat betreft sterkte en samenstelling het meest vergelijkbaar met nederwiet. Patiënten met een eerste psychose bleken ook veel vaker dagelijks gebruiker van cannabis dan controles. Dit onderzoek suggereert dat zowel dagelijks gebruik als consumptie van cannabis met een hoog THC-gehalte en weinig CBD de risico's op een psychose vergroot.

Cannabisgebruik kan de leeftijd van een eerste psychose vervroegen (Dragt e.a., 2012; Large e.a., 2011). Epidemiologische en klinische studies wijzen op een ongunstig effect van cannabisgebruik op het beloop van de ziekte, in termen van terugval, symptoomverergeringen en ziekenhuisopnames (Degenhardt e.a., 2007; Caspari e.a., 1999; Linszen e.a., 1994; D'Souza e.a., 2009). Met uitzondering van het hierboven beschreven onderzoek van DiForti e.a. (2009) is er geen onderzoek waarin is gekeken naar het gebruik van verschillende typen cannabis door patiënten met een psychotische stoornis. Het is daardoor onbekend in hoeverre het al dan niet aanwezig zijn van CBD in de gebruikte cannabis gerelateerd is aan het vroeger optreden van een eerste psychose of dat cannabis het beloop van de ziekte verslechtert. In het Verenigd Koninkrijk wordt momenteel onderzoek gedaan naar een

mogelijk therapeutische toepassing van CBD bij jonge patiënten die al wel symptomen hebben, maar nog geen schizofrenie hebben ontwikkeld.

Angst en paniek zijn de meest gemelde ongewenste reacties na het gebruik van cannabis. Onervarenheid en gebruik in een vreemde omgeving spelen daarbij een grote rol (Crippa e.a., 2009). Hoewel angst- en paniekaanvallen vaak worden gemeld, blijken veel gebruikers juist cannabis te gebruiken vanwege de angstremmende effecten (voor een review zie Moreira & Wotjak, 2010). Uit experimenteel onderzoek blijkt dat met name THC verantwoordelijk is voor de acute angstinducerende effecten (voor een review zie Crippa e.a., 2009; Winton-Brown, 2011; Karschner e.a., 2011).

In een gecontroleerd humaan onderzoek uit de jaren tachtig naar de effecten van CBD en THC, werd aangetoond dat THC een forse toename veroorzaakt van acute angstsymptomen, terwijl CBD geen effect heeft (Zuardi, 1982). Wanneer CBD en THC tegelijk werden toegediend, was het angstinducerende effect van THC gehalveerd. Dit is een belangrijke aanwijzing dat de angstopwekkende effecten van THC door CBD worden tegengegaan. De resultaten uit onderzoeken die daarna werden uitgevoerd, zijn echter niet erg consistent. Niet in ieder onderzoek worden angstreducerende effecten van CBD gevonden. Overigens ging het in de betreffende onderzoeken om zeer hoge orale doseringen CBD; dergelijke hoeveelheden komen in cannabis niet voor.

Mensen met cannabisafhankelijkheid hebben vaker te kampen met een angststoornis en in het bijzonder met een sociale angststoornis (voor een review zie Crippa e.a., 2009). Het onderzoek dat hiernaar gedaan is, geeft echter geen aanwijzingen over de aard van de relatie: leidt cannabisgebruik tot angststoornissen of leiden angststoornissen tot (meer) gebruik van cannabis? Er is geen onderzoek gedaan waarbij de relaties tussen cannabisgebruik en angststoornissen zijn onderzocht en waarbij specifiek is gekeken naar het type cannabis en/of de THC- en CBD-samenstelling. In een tweetal experimenten, met gezonde vrijwilligers en met patiënten met een sociale angststoornis, moesten de proefpersonen een speech voor een videocamera houden en werd het effect van CBD gemeten. Het bleek dat CBD in deze experimentele situatie effectief was in het tegengaan van symptomen van angst, zowel bij de gezonde vrijwilligers als bij de patiënten met een sociale angststoornis (Zuardi e.a., 1993; Zuardi, 2008). CBD onderdrukte de symptomen van angst, vergelijkbaar met de kalmeringsmiddelen diazepam en ipsapirone.

In een aantal onderzoeken is aangetoond dat cannabis en THC een dosisgerelateerde afname veroorzaken in cognitieve en psychomotorische functies, zoals geheugen, (selectieve) aandacht, motoriek, perceptie en reactievermogen (Ramaekers e.a., 2004; Ranganathan & D'Souza, 2006; Huneault e.a., 2009). De effecten zijn het grootst gedurende het eerste uur na het roken van een joint en tussen een en twee uur na orale inname. Er is weinig experimenteel onderzoek gepubliceerd over de effecten van CBD, alleen of in interactie met THC, op cognitieve en psychomotorische functies. Uit de onderzoeken die gedaan zijn blijkt vooralsnog weinig van 'beschermende' effecten van CBD op cognitieve functies. Morgan e.a. (2009, 2012) vinden wel enkele effecten op geheugenfuncties, maar het beeld is niet consistent, dat wil zeggen, soms wordt afhankelijk van de onderzochte functie wel en soms wordt geen effect gevonden.

Hoewel er geen humane onderzoeken zijn waarin specifiek is onderzocht wat de langetermijneffecten van THC of THC in combinatie met CBD zijn op het cognitief functioneren, zijn er aanwijzingen dat CBD mogelijk neuroprotectieve effecten heeft. Bij sommige neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson, die vaak gepaard gaan met cognitieve achteruitgang, zou CBD mogelijk een rol kunnen gaan spelen bij behandeling of preventie (Hampson e.a., 2000; Lastres-Becker e.a., 2005; Harvey e.a., 2012; Scuden e.a., 2009). Momenteel wordt hier ook in Nederland onderzoek naar gedaan.

Er zijn aanwijzingen dat de verhouding tussen de hoeveelheid THC en CBD (ofwel de THC/CBD-ratio) een rol speelt bij het risico op verslaving (Morgan e.a., 2010). Morgan en collega's onderzochten of er een verschil is in aandachts-bias tussen gebruikers van verschillende typen cannabis: cannabis met een relatief hoge CBD/THC-ratio versus cannabis met een lage CBD/THC-ratio. Een aandachts-bias voor een bepaald soort stimuli betekent dat iemands aandacht buitenproportioneel getrokken wordt door een bepaald type stimulus (Wiers, 2009). Een cannabisgebruiker zal eerder dan een niet-gebruiker een joint of een stuk hasj opmerken dat ergens ligt, en zijn aandacht zal er langer op gericht blijven (Field e.a., 2006).

Morgan en collega's vonden dat bij een hoog CBD-gehalte veel minder sprake is van aandachts-bias voor cannabisgerelateerde stimuli dan bij een laag CBD-gehalte. Verder onderzochten ze in hoeverre beide groepen de door hen zelf gekozen drug apprecieerden en hoe groot het verlangen naar de drug was ('wanting'). Een hoog CBD-gehalte leidde tot een minder sterke appreciatie en een minder sterk verlangen naar de drug dan een laag CBD-gehalte. De onderzoekers concluderen dat



Figuur 2 *Flacon haarlemmerolie.*

cannabis met een hoog CBD-gehalte mogelijk minder risico op het ontwikkelen van een verslaving geeft, dan cannabis met een laag CBD-gehalte (Morgan e.a., 2010).

Voor Nederland zou dat betekenen dat het roken van hasj met een hoge CBD/THC-ratio minder gauw tot verslaving zou leiden dan het roken van sterke wiet. In het onderzoek van Morgan e.a. (2010) gaat het om cannabis met een gemiddeld THC-gehalte van 7,74 procent en een CBD-gehalte van 2,64 procent. In Nederland bevat de geïmporteerde hasj gemiddeld 16,1 procent THC en 6,1 procent CBD. Of het roken van hasje in de praktijk ook minder gauw tot verslaving leidt dan het roken van wiet, en in hoeverre dat dan ook geldt voor de Nederlandse situatie, zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

Tot besluit

CBD is een bijzondere stof, of beter gezegd, het endogene cannabinoïdsysteem is een zeer bijzonder fysiologisch systeem. Het lijkt dat dit systeem ons op een bijzondere wijze beschermt tegen een grote diversiteit aan schadelijke invloeden. CBD lijkt in staat een deel van die beschermende effecten te versterken of verlengen. Hoe CBD dat doet, weten we niet. Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar mogelijke therapeutische toepassingen van CBD. In Nederland ook ten behoeve van psychische aandoeningen. Sommige onderzoeksresultaten lijken veelbelovend, maar CBD is geen wondermiddel. Niet alle oorspronkelijke claims van therapeutische effecten kunnen worden gereproduceerd. De wijze van toediening, de dosering en vele andere fac-

toren lijken van belang voor de werking. Omdat CBD een weinig toxische stof is en omdat uit enkele onderzoeken blijkt dat het mogelijk sommige ongewenste effecten die door THC worden geïnduceerd tegengaat, kunnen we wel concluderen dat cannabis met een relatief hoog CBD-gehalte, zoals in Nederland de geïmporteerde hasj, niet schadelijker zal zijn dan cannabis met een even hoog THC-gehalte maar minder CBD. Of het minder schadelijk is dan wiet met een lager THC-percentage, blijft de vraag.

Mocht CBD al een soort haarlemmerolie zijn, een middel dat volgens de drogist bij alle kwalen ingezet kan worden (zie figuur 2), dan waarschijnlijk toch niet in de vorm van een joint. Nog even terugkomend op de haarlemmerolie, en dan vooral voor de positivo's onder ons: haarlemmerolie is nog steeds verkrijgbaar, tegenwoordig ook via de internetdrogist. Terpentijnolie is een van de belangrijkste ingrediënten van haarlemmerolie. In een recente review over terpentijnolie in het *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, een toonaangevend wetenschappelijk tijdschrift, wordt geconcludeerd dat terpentijnoliën, mits in kleine hoeveelheden ingenomen, gezondheidsbevorderende effecten hebben (Mercier e.a., 2008). Ook in cannabis komen terpenoïden voor en wordt er onderzoek gedaan naar mogelijk therapeutische effecten ervan. Misschien is hasj met veel CBD een goede vervanger voor haarlemmerolie.

Literatuur

- Barkus, E., & Murray, R.M. (2010). Substance use in adolescence and psychosis: clarifying the relationship. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 365-389.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., De Oliveira, D.C., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A.E., Martin-Santos, R., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., & Crippa, J.A. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1219-1226.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O'Carroll, C.M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M.A., Stone, J.M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R.M., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Atakan, Z., & McGuire, P.K. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35, 764-774.
- Bisogno, T., Hanus, L., DePetrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D.E., Brandi, I., Moriello, A.S., Davis, J.B., Mechoulam, R., & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134, 845-852.
- Campos, A.C., & Guimaraes, F.S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 199, 223-230.

- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I.W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Martin-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology*, 24, 515-523.
- D'Souza, D.C. (2007). Cannabinoids and psychosis. *International Reviews in Neurobiology*, 78, 289-326.
- D'Souza, D.C., Sewell, R.A., & Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 413-431.
- De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2010). Non-CB₁, non-CB₂-receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5, 103-121.
- Degenhardt, L., Roxburgh, A., & McKetin, R. (2007). Hospital separations for cannabis- and methamphetamine-related psychotic episodes in Australia. *Medical Journal of Australia*, 186, 342-345.
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., & Hermann, D. (2011). Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug and Alcohol Dependence*, 114, 242-245.
- Di Forti M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., Handley, R., Luzzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S.A., Wiffen, B., Powell, J., & Murray, R.M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491.
- Dragt, S., Nieman, D.H., Schultze-Lutter, F., Meer, F. van der, Becker, H., Haan, L. de, Dingemans, P.M., Birchwood, M., Patterson, P., Salokangas, R.K., Heinimaa, M., Heinz, A., Juckel, G., Graf von Reventlow, H., French, P., Stevens, H., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., & Linszen, D.H. (2012). Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 45-53.
- Field, M., Eastwood, B., Bradley, B.P., & Mogg, K. (2006). Selective processing of cannabis cues in regular cannabis users. *Drug and Alcohol Dependence*, 85, 75-82.
- Fischedick, J., Kooij, F. van der, & Verpoorte, R. (2010). Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of Cannabis sativa L. smoke and vapor. *Chemical Pharmacological Bulletin (Tokyo)*, 58, 201-207.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society* 86, 1646-1647.
- Grotenhermen, F. (2004). Pharmacology of cannabinoids. *Neurology and Endocrinology Letters*, 25, 14-23.
- Hampson, A.J., Grimaldi, M., Lolic, M., Wink, D., Rosenthal, R., & Axelrod, J. (2000). Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Annual of the New York Academy of Science*, 899, 274-282.

- Harvey, B.S., Ohlsson, K.S., Maag, J.L., Musgrave, I.F., & Smid, S.D. (2012). Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid-beta evoked neurotoxicity in vitro. *Neurotoxicology*, 33, 138-146.
- Harvey, D.J., Samara, E., & Mechoulam, R. (1991). Comparative metabolism of cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40, 523-532.
- Howlett, A.C., Johnson, M.R., Melvin, L.S., & Milne, G.M. (1988). Nonclassical cannabinoid analogs inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Molecular Pharmacology*, 33, 297-302.
- Hunault, C.C., Mensinga, T.T., Bocker, K.B., Schipper, C.M., Kruidenier, M., Leenders, M.E., Vries, I. de, & Meulenbelt, J. (2009). Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology (Berl)*, 204, 85-94.
- Karschner, E.L., Darwin, W.D., McMahon, R.P., Liu, F., Wright, S., Goodwin, R.S., & Huestis, M.A. (2011). Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89, 400-407.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M.T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68, 555-561.
- Lastres-Becker, I., Molina-Holgado, F., Ramos, J.A., Mechoulam, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2005). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiological Diseases*, 19, 96-107.
- Ligresti, A., Cascio, M.G., Pryce, G., Kulasegram, S., Beletskaya, I., DePetrocellis, L., Saha, B., Mahadevan, A., Visintin, C., Wiley, J.L., Baker, D., Martin, B.R., Razdan, R.K., & Di Marzo, V. (2006). New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology*, 147, 83-91.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M., & Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Mechoulam, R., & Carlini, E.A. (1978). Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 65, 174-179.
- Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 19, 2073-2078.
- Mercier, B., Prost, J., & Prost, M. (2009). The essential oil of turpentine and its major volatile fraction (alpha- and beta-pinenes): a review. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 22, 331-342.
- Moreira, F.A., & Wotjak, C.T. (2010). Cannabinoids and anxiety. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 2, 429-450.
- Morgan, C.J., & Curran, H.V. (2008). Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *British Journal of Psychiatry*, 192, 306-307.
- Morgan, C.J., Freeman, T.P., Schafer, G.L., & Curran, H.V. (2010). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1879-1885.

- Morgan, C.J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., & Curran, H.V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological Medicine*, 42, 1-10.
- Morgan, C.J., Schafer, G., Freeman, T.P., & Curran, H.V. (2009). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *British Journal of Psychiatry*, 197, 285-290.
- Niesink, R.J.M., & Laar, M. van (2012). *THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj. Recente inzichten*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Ramaekers, J.G., Berghaus, G., Laar, M. van, & Drummer, O.H. (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 73, 109-119.
- Ranganathan, M., & D'Souza, D.C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 188, 425-444.
- Rigter, S., & Niesink, R. (2011). *THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2010-2011)*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Rosenthal, E. (2001). *The big book of buds*. Oakland, CA: Quick American Archives.
- Russo, E.B., Burnett, A., Hall, B., & Parker, K.K. (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochemical Research*, 30, 1037-1043.
- Schubart, C.D., Gastel, W.A. van, Breetvelt, E.J., Beetz, S.L., Ophoff, R.A., Sommer, I.E., Kahn, R.S., & Boks, M.P. (2010). Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychological Medicine*, 40, 1-10.
- Scuder, C., Filippis, D.D., Iuvone, T., Blasio, A., Steardo, A., & Esposito, G. (2009). Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytotherapy Research*, 23, 597-602.
- Wiers, R. (2009). Automatische en controleerbare processen en het ontstaan van verslaving. In I. Franken & W. van den Brink (Eds.), *Handboek verslaving* (pp. 115-134). Utrecht: De Tijdstroom.
- Winton-Brown, T.T., Allen, P., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Seal, M.L., Martin-Santos, R., Ffytche, D., Zuardi, A.W., Atakan, Z., & McGuire, P.K. (2011). Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1340-1348.
- Zuardi, A.W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 271-280.
- Zuardi, A.W., Guimaraes, F.S., & Moreira, A.C. (1993). Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 26, 213-217.
- Zuardi, A.W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., & Karniol, I.G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 76, 245-250.
- Zuurman, L., Roy, C., Schoemaker, R.C., Hazekamp, A., Hartigh, H.J. den, Bender, J.C., Verpoorte, R., Piquier, J.L., Cohen, A.F., & Gerven, J.M. van (2008). Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 707-716.